

6059-S の臨床効果

本間一陽・荒井澄夫・西岡きよ・小西一樹
 坂本正寛・照喜名重一・丹野恭夫・滝島 任
 東北大学第一内科

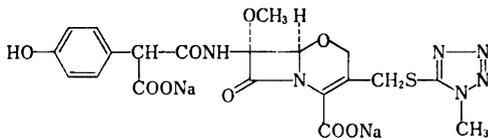
新しく合成された Oxacephem 系の注射用抗生剤 6059-S 畜内科感染症 10 例に使用し、以下の成績を得た。

- 1) 呼吸器感染症 9 例に 6059-S を 1 日 2~4 g 投与し、4 例 (44.4%) に有効であった。起炎菌の判明しているものでは、*H. influenzae* と *S. aureus* の混合感染の 2 例と、*P. aeruginosa* の 1 例に有効であった。
- 2) 尿路感染症では、*K. pneumoniae*, *C. freundii* の混合感染の慢性膀胱炎 1 例に 1 日 1 g, 7 日間投与で有効であった。
- 3) 副作用として、アルカリフォスファターゼの上昇が 1 例、白血球の減少が 1 例みられた。

緒 言

6059-S は 1976 年塩野義製薬研究所で開発され、Fig.1 の構造式に示すとおり、Cephalosporin 骨格の硫黄原子を酸素原子におきかえた Oxacephem 系の新しい注射用抗生物質である。

Fig.1 Chemical structure of 6059-S



本剤の *in vitro* 抗菌力については既にいくつかの論文が発表されており^{1,2)}、それによると、*S. aureus* に対する抗菌力は、MIC が 3.1~25 $\mu\text{g/ml}$ とやや劣るが、*H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes* などのグラム陰性桿菌に対しては、Cefoxitin, Cefotaxime に比較してほぼ同等かそれより良い値を示す。今回我々は実際に感染症患者に本剤を投与し、次の臨床成績を得たので報告する。

I. 対象および方法

Table 1 に示したように、呼吸器感染症 9 例と慢性膀胱炎 1 例を対象とした。

年齢は症例 2 の 20 才を除いて、他はすべて 50 才以上である。投与量および投与方法は、症例 2 で最初 1 回 1 g, 後に 2 g を 1 日 2 回、症例 6 で 1 回 1 g 1 日 2 回、また症例 10 で 1 回 0.5 g を 1 日 2 回 12 時間毎に投与した以外は、1 回 2 g, 1 日 2 回 12 時間毎に *solita T₃* または 5% glucose に溶解し、点滴静注投与とした。投与日数は 3~26 日、総投与量は 7~76 g である。

対象とした呼吸器疾患の内訳は肺炎 3 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支細気管支炎の増悪 2 例、気管支拡張症 2 例である。起炎菌別では、喀痰定量培養で $\geq 10^7$ /ml に検出されたもので、*H. influenzae* と *S. aureus* の混合感染 2 例、*K. pneumoniae* 1 例、*E. aerogenes* 1 例、*P. aeruginosa* 1 例、*P. maltophilia* 1 例で、起炎菌不明は 3 例である。また、尿路感染症の 1 例は慢性膀胱炎で *C. freundii* と *K. pneumoniae* による混合感染である。使用前の皮内反応は全て陰性で、皮内反応陽性のため投与対象から除外したものはない。

II. 効果判定

臨床効果の判定は細菌学的効果、臨床症状、検査成績の推移をもとに、以下の基準に基づき判定した。

- 1) 著効：3 日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ 1 週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。
 - 2) 有効：7 日以内に臨床症状の消失、検査成績の改善傾向を認め、かつ 1 週間以内に起炎菌の消失を認めたもの。
 - 3) やや有効：臨床症状、検査成績の改善に 7 日以上を要し、かつ起炎菌の完全な消失が認められなかったもの。
 - 4) 無効：起炎菌の消失が認められず臨床症状、検査成績の改善が 7 日以後にも全く認められなかったもの。
- なお、起炎菌が明らかでない場合は、臨床症状および検査成績から上記に準じて判定した。

III. 結 果

1) 疾患別の臨床効果

Table 1 Summary of 6059-S treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Underlying disease	6059-S administration			Chief complaint		ESR (IH)		CRP		Causative bacteria		Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
1	66	Pneumonia	(1) FLD (2) Cerebral infarction	4	19	76	Fever (-)	64	82	(+4)	(+1)	Unknown		Good		
2	20	Pneumonia	VSD	2 → 4	6	16	Fever (+) Dyspnea (-)	N.T.*	N.T.*	(+6)	(+6)	Unknown		Poor	ALP ↑ 7.5 → 17.4	
3	89	Pneumonia	Cerebral infarction	4	7	28	Fever (+) Sputum (+)	82	42	(+4)	(+4)	<i>E. aerogenes</i>	(-)	Poor		
4	76	Acute bronchitis	FLD	4	14	56	Cough (+) Sputum (-)	2	30	(+1)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	(-) (-)	Good		
5	50	Acute bronchitis	(1) SLE (2) MS + AS	4	3	12	Fever (-) Cough (+)	73	19	(-)	(+4)	<i>P. maltophilia</i>	<i>P. maltophilia</i>	Poor	WBC ↓ 7,500 → 1,200	
6	70	Chronic broncho-bronchiolitis	Diabetes mellitus	2	26	52	Fever (-) Cough (+) Sputum (+)	N.T.*	2	(-)	N.T.*	Unknown		Poor		
7	58	Chronic broncho-bronchiolitis	Mediastinal tumor	4	12	48	Fever (-) Sputum (-)	9	15	(±)	(-)	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	(-) (-)	Good		
8	59	Bronchiectasis	Bronchialasthma	4	7	28	Fever (-) Cough (+) Sputum (+)	N.T.*	67	(+5)	(+3)	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Poor		
9	64	Bronchiectasis	Chronic sinusitis	4	8	32	Cough (-) Sputum (-)	103	108	(-)	(-)	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Good		
10	64	Chronic cystitis	Urethral stricture	1	7	7	Fever (-)	N.T.*	N.T.*	(±)	(-)	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-) (-)	Good		

* N.T. = Not tested

Table 2 Clinical and bacteriological effects of 6059-S treatment

Causative bacteria	Case No.	Daily dose (g)	Time of reducing symptom after administration (days)	Time of reducing agent after administration (days)	Clinical and bacteriological effect
<i>S. aureus</i>	4 7	4	7 (2/2)	7 (2/2)	Good
<i>H. influenzae</i>	4 7	4	7 (2/2)	7 (2/2)	Good
<i>K. pneumoniae</i>	8	4	9 (1/1)	No change	Poor
<i>E. aerogenes</i>	3	4	No change	6 (1/1)	Poor
<i>P. aeruginosa</i>	9	4	8 (1/1)	7 (1/1)	Good
<i>P. maltophilia</i>	5	4	No change	No change	Poor

Table 1 に 6059-S の治療成績をまとめて示した。呼吸器感染症 9 例のうち起炎菌の明らかな症例は 6 例で、*E. aerogenes* による肺炎 1 例 (症例 3) は無効、急性気管支炎 2 例中、*H. influenzae* と *S. aureus* の混合感染の 1 例 (症例 4) で有効、*P. maltophilia* の 1 例 (症例 5) で無効、*H. influenzae* と *S. aureus* の慢性気管支細気管支炎 1 例 (症例 7) で有効、気管支拡張症 2 例中、*K. pneumoniae* の 1 例 (症例 8) では無効であったが、Ceftizoxime が無効であった *P. aeruginosa* の 1 例 (症例 9) で有効であった。

起炎菌不明は肺炎 2 例、慢性気管支細気管支炎 1 例であったが、このうち肺炎 1 例 (症例 1, 基礎疾患: 肺線維症, 脳硬塞) で有効であった。

尿路感染症 (症例 10) は尿道狭窄のため膀胱炎を反復していた症例であるが、*C. freundii*, *K. pneumoniae* が検出されると同時に、微熱、尿沈渣で白血球、上皮細胞の増加が認められたため、6059-S 0.5 g を 1 日 2 回投与し、7 日目に菌の消失、尿沈渣所見、症状の改善がみられ有効であった。

2) 起炎菌別の効果

Table 2 に起炎菌別の効果を示した。*H. influenzae* と *S. aureus* の混合感染 (症例 4, 7) は 2 例共 1 回 2 g を 1 日 2 回 12 時間毎に投与し、7 日以内に両菌の消失を認め、臨床的にも下熱、喀痰量の減少がみられ有効であった。*K. pneumoniae* (症例 8) でも同様に投与したが、菌は消失せず臨床症状の改善もあまりみられなかった。*E. aerogenes* (症例 3) では、菌は 6 日目に消失したが、発熱、喀痰量の改善が認められず無効であった。*P. aeruginosa* (症例 9) では、7 日で菌は消失し、咳、喀痰量も減少し有効であった。*P. maltophilia* (症例 5) では、副作用のため 3 日で投与を中止したこと

もあり、菌も消失せず、症状の改善もみられず無効であった。

3) 前投与抗生物質との関係

6059-S 投与前に使用された抗生物質を Table 3 に示した。いずれも前投与の抗生物質が無効例であるが、このうち、Ceftizoxime が無効であった *P. aeruginosa* による気管支拡張症 (症例 9) で、6059-S 1 回 2g, 1 日 2 回の投与で菌が消失し、臨床症状も改善して有効であった。

4) 副作用

Table 4 に 6059-S 使用前後の臨床検査成績を示した。症例 2 で使用後 10 日目にアルカリフォスファターゼの軽度上昇を示したが、投与中止 30 日後に正常化した。また、症例 5 で投与前 7,500/mm³ の白血球が 6059-S 投与 3 日目に 1,200/mm³ (好塩基球 0, 好酸球 0, 桿状好中球 20, 分節好中球 30, リンパ球 42, 単球 8) を示したため、直ちに投与を中止したところ、7 日後には、4,600/mm³ まで回復した。また、この例では使用前 60 mg/dl の BUN が、使用後の検査では 70 mg/dl を示した。症例 4 の急性気管支炎例では、使用前および使用後 7 日目で正常の肝機能がプレドニンとの併用後 7 日目に、GOT 42, GPT 68 と異常値を示した。この肝機能異常は、6059-S 投与中止後も、ほぼ同様の値を示した。なお全例に、6059-S 使用中に発疹、消化器症状を訴えたものはない。

IV. 考 察

Neu らは、6059-S は *H. influenzae* に対しては非常に低い MIC を示すが、*S. aureus* の抗菌力は Cephalothin, Cefamandole, Cefuroxime, Cefoxitin, Cefotaxime に比較してやや劣ると述べている¹⁾。今回われ

Table 3 Antibiotics before 6059-S treatment

Case No.	Diagnosis	Causative bacteria	Before 6059-S treatment			6059-S treatment					
			Drug	Daily dose (g)	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect	Daily dose (g)	Duration (days)	Bacteriological effect	Clinical effect
2	Pneumonia	Unknown	ABPC	1.5	5	Unknown	Poor	2→4	6	Unknown	Poor
5	Acute bronchitis	<i>P. maltophilia</i>	Vicillin S	1.5	13	Persistent	Poor	4	3	Persistent	Poor
6	Chronic broncho-bronchiolitis	Unknown	ABPC	1.5	90	Unknown	Poor	2	26	Unknown	Poor
8	Bronchiectasis	<i>K. pneumoniae</i>	CTX	4	2	Persistent	Poor	4	7	Persistent	Poor
9	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	CZX	2	9	Persistent	Poor	4	8	Eradicated	Good

われの検討では、症例 4, 7 はいずれも *H. influenza* と *S. aureus* の混合感染であったが、6059-S 2g, 12 時間毎の投与で両菌共すみやかに消失し、6059-S のこれらの菌に対する有用性が示唆された。また、*K. pneumoniae* については、尿路感染症では 0.5g, 12 時間毎で十分であったが、呼吸器感染症では 2g, 12 時間毎投与で十分な効果が得られなかった。症例 3 は脳梗塞のため、10 日間自宅で臥床中、誤嚥のため嚥下性肺炎を合併したものである。この例は 6059-S 投与によって喀痰中の *E. aerogenes* の消失が認められたにもかかわらず、臨床症状の改善を認めず、その病原性が疑わしい。*P. aeruginosa* に対する 6059-S の MIC 分布は 1~128 $\mu\text{g/ml}$ とやや広範囲にわたり、菌株によって抗菌力に差がでるが、症例 9 では、Ceftizoxime が無効であった呼吸器感染症に 1 回 2g 1 日 2 回投与で有効であった。*P. maltophilia* に対しては、他のブドウ糖非酸酵菌も含めて *in vitro* 抗菌力を検討した上で対象症例を決める必要があろう。

副作用については、症例 5 の BUN 高値は高度のうっ血性心不全を合併した例なので、6059-S に直接的影響を求めることはできない。他の症例では対象が高令者にもかかわらず、全例に腎機能異常が認められなかったことは、6059-S の今回の使用量での腎への安全性が示唆される。しかし、症例 5 のように薬剤に過敏な例では、白血球減少もみられているので、6059-S 投与中の検査成績には十分留意する必要がある。また、肝機能については、6059-S によると考えられるアルカリフォスファターゼの上昇が 1 例認められた。GOT, GPT の上昇をみた症例 4 の場合は、基礎疾患の肺線維症に対してプレドニン 60mg/日を投与中の値であり、6059-S 投与中止後も異常値を示したので、むしろステロイドの影響の方が考えられるものの、十分な注意が必要である。

文 献

- 1) NEU, H. C.; N. ASWAPOKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 341~345, 1979

Table 4. Laboratory data of 6059-S treatment

Case No.	Daily dose (g)	Total dose (g) (days)	Before After	Peripheral blood				Liver function				Renal function			Urine	
				RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (K-A)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Protein	Glucose		
1	4	76 (19)	B	289	10.8	33.1	5,300	28	14	3.8	17	1.8	-	-	-	-
			A	315	11.5	35.1	6,300	37	27	6.1	15	1.0	-	-	-	-
2	2-4	16 (8)	B	552	17.1	52.0	16,200	40	27	7.5	24	2.0	-	-	-	-
			A	531	15.9	48.8	12,200	39	22	17.4	21	1.1	-	-	-	-
3	4	28 (7)	B	389	12.1	36.7	7,700	15	5	5.3	18	0.9	-	-	+++	+++
			A	308	9.8	29.5	7,900	21	6	6.0	22	0.7	-	-	+++	+++
4	4	56 (14)	B	416	12.1	37.2	5,500	9	2	6.3	16	1.3	-	-	-	-
			A	411	12.7	39.0	8,200	42	68	7.6	29	1.2	-	-	-	-
5	4	12 (3)	B	445	13.6	40.0	7,500	40	20	4.9	60	1.3	-	-	-	-
			A	353	10.6	32.2	1,200	29	14	4.5	70	1.3	-	-	-	-
6	2	52 (26)	B	523	17.6	52.0	11,400	29	60	6.9	21	1.0	-	-	++	++
			A	461	15.4	45.2	10,100	27	42	6.8	20	1.1	-	-	++	++
7	4	48 (12)	B	364	11.5	34.7	7,700	25	16	8.9	10	0.6	N.T.*	N.T.*	N.T.*	N.T.*
			A	358	11.4	34.1	8,300	35	24	7.4	13	0.6	N.T.*	N.T.*	N.T.*	N.T.*
8	4	28 (7)	B	426	11.5	34.5	9,200	14	11	5.6	15	0.9	-	-	-	-
			A	386	10.4	38.6	10,400	12	11	4.7	14	0.8	-	-	-	-
9	4	32 (8)	B	372	11.7	35.6	6,900	25	9	9.1	20	0.8	-	-	-	-
			A	405	13.1	37.7	6,400	23	17	9.3	23	0.8	-	-	-	-
10	1	(7)	B	317	9.1	27.8	5,900	35	20	4.6	10	0.5	-	-	-	-
			A	346	10.0	31.3	5,800	20	10	7.6	N.T.*	N.T.*	-	-	-	-

* N.T. = Not tested

THE CLINICAL STUDY OF 6059-S

ICHIYO HONDA, SUMIO ARAI, KIYO NISHIOKA, KAZUKI KONISHI,
MASAHIRO SAKAMOTO, SHIGEKAZU TERUKINA, YASUO TANNO and
TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine

- 1) A new oxacephem antibiotic, 6059-S was applied to 9 patients with respiratory tract infections, and good responses were obtained in 4 patients (44.4%). Among the isolated bacteria from the sputum, 6059-S was effective for two cases of *H. influenzae* and *S. aureus* mixed infections and also one case of *P. aeruginosa* infection.
- 2) 6059-S was also effective to the urinary tract infection due to *C. freundii* and *K. pneumoniae*.
- 3) As the side effects of 6059-S, leukopenia and elevated Al-P were noted in each one case.